

München 1960

Klinischer Beitrag zur kausalen
Pathogenese
menschlicher Entwicklungsstörungen

von

HANSJÖRG BAUR

Aus der I. Universitäts-Frauenklinik München.

(Direktor: Professor Dr. W. Bickenbach)

" Klinischer Beitrag zur kausalen Pathogenese

menschlicher Entwicklungsstörungen."

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von

Hansjörg Baur

aus

Memmingen

1960



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Döring
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Bickenbach
Dekan: Prof. Dr. Schwiegk

Tag der mündlichen Prüfung: 28. 6. 60

Inhaltsverzeichnis.

I. Einleitung.

II. Methodik.

III. Ergebnisse:

A. Häufigkeit der Mißbildungen.

1. Allgemeine Häufigkeit.
2. Häufigkeit der einzelnen Mißbildungsformen.

B. Gebäralter der Mutter und Mißbildungshäufigkeit.

C. Weitere klinische Befunde:

1. Blutungen in der Frühschwangerschaft.
2. Placentaanomalien und kindliche Mißbildungen.
3. Fehlgeburten und Abrasionen.
4. Zyklusstörungen.
5. Zwillingschwangerschaft und Mißbildungen.
6. Infektionskrankheiten.
7. Rhesus - Unverträglichkeit.
8. Kindliche Mißbildungen nach mütterlichem Trauma.
9. Erkrankungen der Kreislauf- und Atemorgane.
10. Toxische Schäden.
11. Strahlenschäden.
12. Mongolismus.

IV. Besprechung der Ergebnisse.

Die Bedeutung des Sauerstoff- und Glukosemangels als Mißbildungsursache.

- A. Kurze Übersicht über die bisher vorliegenden Tierversuche.
- B. Die Bedeutung des Sauerstoff- und Glukosemangels für die menschliche Pathologie. (Deutung der klinischen Beobachtungen auf Grund der tierexperimentellen Ergebnisse.)

V. Zusammenfassung.

Literaturverzeichnis.

I. Einleitung.

Die Frage nach den Ursachen menschlicher Mißbildungen hat die Menschen und vor allen Dingen die Ärzte schon immer stark beschäftigt. Daß außer einem krankhaften Erbgefüge auch Umwelteinflüsse die kindliche Entwicklung beeinflussen können, ist seit langem bekannt. Erfahrungen der jüngsten Zeit, wie die Beobachtungen von G r e g g in Australien 1940 über das vermehrte Auftreten von Mißbildungen nach einer Röteln-Infektion der Mutter in der Frühschwangerschaft und besonders die modernen Ergebnisse zahlreicher neuerer tierexperimenteller Untersuchungen vor allem von B ü c h - n e r und seinen Mitarbeitern, D e g e n h a r d t, I n g a l l s u.a. haben das Problem der exogenen nicht erblichen Genese tierischer und menschlicher Entwicklungsstörungen erneut in den Mittelpunkt der Diskussion gerückt. Wir haben uns deshalb die Aufgabe gestellt einen klinischen Beitrag zur Frage der kausalen Pathogenese menschlicher Mißbildungen zu liefern..

II. Methodik.

Für unsere Untersuchungen stand uns das Geburtenmaterial der I. Universitäts-Frauenklinik München aus den Jahren 1946 bis 1957 zur Verfügung. Unter insgesamt 27271 Geburten dieser Jahre fanden wir 273 Kinder mit Mißbildungen. Es wurden in unserer Arbeit nur die schweren, typischen Mißbildungen gezählt. Unberücksichtigt blieben alle leichteren Anomalien wie Strumen, Hydrocelen, geringe Fußdeformitäten usw.

In den Fällen mit Mißbildungen haben wir die Anamnese nach sämtlichen faßbaren mütterlichen und familiären Einflüssen, die einen Hinweis auf exogene oder endogene Schädigung der Frucht bieten können, ausgewertet.

Hierbei standen uns zunächst die Angaben und Befunde aus den Krankenblättern zur Verfügung, die aber oft für unsere Zwecke kaum verwendbar waren, da den Fragen und Untersuchungen, auf die wir heute Wert legen damals noch keine genügende Beachtung geschenkt wurde. Wir versuchten deshalb nachträglich bei den Frauen, die in den letzten zehn Jahren ein Kind mit Mißbildungen geboren hatten, eine genaue Anamnese zu erheben, indem wir die einzelnen Mütter in ihren Wohnungen aufsuchten und befragten. Dabei machten wir aber bald die Erfahrung, daß die Anwesenheit der Angehörigen sich oft sehr störend auf das persönliche Gespräch mit der Mutter auswirkte. Wir haben deshalb die Frauen angeschrieben und sie gebeten zu einer Rücksprache zu uns in die Klinik zu kommen und versuchten mit dem größten Taktgefühl und Verständnis bei den Ermittlungen vorzugehen, dies sowohl im Interesse der Mutter, die nur ungern an diese Geschehnisse erinnert wurde, als auch um eine möglichst objektive Darstellung des Schwangerschaftsverlaufes zu erhalten. Deshalb vermieden wir auch bewußt eine Erklärung, bevor die Mutter unsere Fragen beantwortet hatte. Die Frage nach einem möglichen Abtreibungsversuch wurde erst am Ende der Befragung gestellt. Wir wiesen weiter darauf hin, daß keinerlei strafrechtliche Folgen daraus entstehen könnten. Trotzdem wurde nur in einigen Fällen zugegeben, daß die Schwangerschaft unerwünscht gewesen sei.

Viele dieser Frauen hatten Angst, daß sie bei einer erneuten Schwangerschaft wiederum ein mißgebildetes Kind bekommen könnten, und fragten uns deshalb um Rat. Sofern keinerlei Hinweis auf eine erbliche Belastung bestand, glaubten wir diese Frage verneinen zu können.

Bei den anamnestischen Erhebungen legten wir auf folgende Fragen besonderen Wert:

- 1) Erbkrankheiten oder Mißbildungen in der Familie.
- 2) Erkrankungen, besonders Infektionen und Fieber, während oder vor der Schwangerschaft.

- 3) Blutungen während der Frühschwangerschaft.
- 4) Zyklusstörungen vor der Schwangerschaft.
- 5) Vorausgegangene Geburten, Fehlgeburten und Abrasionen.
- 6) Verlauf der Schwangerschaft.
- 7) Verlauf der Nachgeburtsperiode.
- 8) Röntgendurchleuchtungen in der Schwangerschaft oder kurz vorher.
- 9) Unterernährung und besondere psychische Belastungen während der Schwangerschaft.

III. Ergebnisse.

A. Häufigkeit der Mißbildungen.

1. Allgemeine Häufigkeit.

An verschiedenen Kliniken des In- und Auslandes wurde im Laufe der letzten Jahrzehnte ein Ansteigen der kindlichen Mißbildungen beobachtet. Der erste, der über eine Häufung körperlicher und geistiger Defekte in den Kriegszeiten 1870/71 berichtete, war der französische Kliniker L e - g r a n d d u S a u l l e . Damals schon fielen die häufigen Mißgeburten während oder nach der Belagerung von Paris auf. K l e b a n o w und H e g n a u e r konnten in den Jahren nach dem ersten und zweiten Weltkrieg ein Ansteigen der kindlichen Mißbildungen beobachten. H o h l - b e i n wies an Hand einer Statistik in Dresden-Friedrichstadt auf eine Häufung der kindlichen Mißbildungen in den Jahren 1916 - 1919, und auf einen erneuten Anstieg von 1943 - 1950 hin. E i c h m a n n und G e s e n i u s fanden bei Untersuchungen in Berlin und Umgebung eine Zunahme der Mißbildungen in den Jahren 1945 - 1949 um 1,7 % gegenüber den Jahren 1929 - 1944.

Als Ursache nehmen Hohlbein und auch Hegnauer die Einwirkungen des chronischen Hungers und der abnormen psychischen Belastungen in den Kriegs- und Nachkriegszeiten an, nachdem Klebanow diese Faktoren maßgeblich bei inhaftierten Frauen nachgewiesen hat.

Wenn man die Häufigkeit und Zunahme der kindlichen Mißbildungen diskutieren und mit den Ergebnissen anderer Autoren vergleichen will, ist zuerst eine Definition und Abgrenzung des Begriffes Mißbildung gegenüber den leichteren, vorübergehenden Anomalien und Übergängen ins Gesunde notwendig. Eine klare Abgrenzung ist jedoch meist nicht möglich und wird immer einer individuellen Beurteilung unterliegen.

Unterschiedliche Ergebnisse können ihren Grund auch in einer schwankenden Sektionsfrequenz in verschiedenen Zeitabschnitten an den einzelnen Kliniken haben.

Am brauchbarsten für unsere statistischen Untersuchungen erwiesen sich die Mißbildungen des ZNS, da es sich nach Lokalisation und Symptomen um schwere und nicht zu übersehende Mißbildungen handelt, wenn auch larvierte Formen vorkommen können, wie zum Beispiel eine Spina bifida occulta.

Um zu klären, inwieweit auch an unserer Klinik eine Zunahme der Mißgeburten in den letzten 10 Jahren stattfand, haben wir die kindlichen Mißbildungen geordnet nach Jahrgängen zusammengestellt, und können damit an die Aufstellung von Klebanow und Hegnauer anschließen. Einen Überblick über die Befunde von Klebanow und Hegnauer gibt die Tab. I.

Jahr	Geburtenzahl	Mißbildungen	Prozente
1917	2220	10	0,45
1918	2395	18	0,75
1919	2141	5	0,23
1920	2697	32	1,18
1921	2601	15	0,57
1922	2568	17	0,66
1923	2585	35	1,35
1924	2504	46	1,43
1925	3187	32	1,00
1926	2953	28	0,94
1927	2261	25	1,10
1928	2279	35	1,53
1929	2271	27	1,18
1930	2293	36	1,31
1931	1776	21	1,17
1932	1670	23	1,37
1933	1405	14	0,99
1934	1825	18	0,98
1935	1956	16	0,81
1936	1993	12	0,60
1937	1932	18	0,93
1938	2179	9	0,47
1939	2270	16	0,70
1940	2151	16	0,74
1941	1970	30	1,52
1942	1887	38	2,10
1943	1423	22	1,54
1944	1293	16	1,23
1945	1380	21	1,52

Tab. I. Häufigkeit der Mißbildungen in den Jahren 1917-1945 an der I. Frauenklinik München, nach K l e - b a n o w und H e g n a u e r .

Die Gesamtgeburtenzahl in den Jahren 1946-1957 beträgt:
27 271 Geburten, davon waren 273 Neugeborene mißgebildet.
 Die durchschnittliche Mißbildungshäufigkeit beträgt somit
 annähernd 1 %. Die Aufteilung der einzelnen Jahrgänge wird
 aus der Tab. II ersichtlich.

Jahrgang	Geburtenzahl	Mißbildungen	Prozente der Gesamtgeburtenzahl
1946	3544	27	0,76
1947	3372	21	0,62
1948	3048	19	0,62
1949	2245	16	0,71
1950	2200	26	1,18
1951	1996	26	1,30
1952	1811	33	1,82
1953	1798	13	0,72
1954	1757	20	1,13
1955	1685	29	1,72
1956	1787	21	1,17
1957	2028	22	1,08

Tab.II Häufigkeit der Mißbildungen in den Jahren
 1946-1957 an der I.Univ.-Frauenklinik Mün-
 chen.

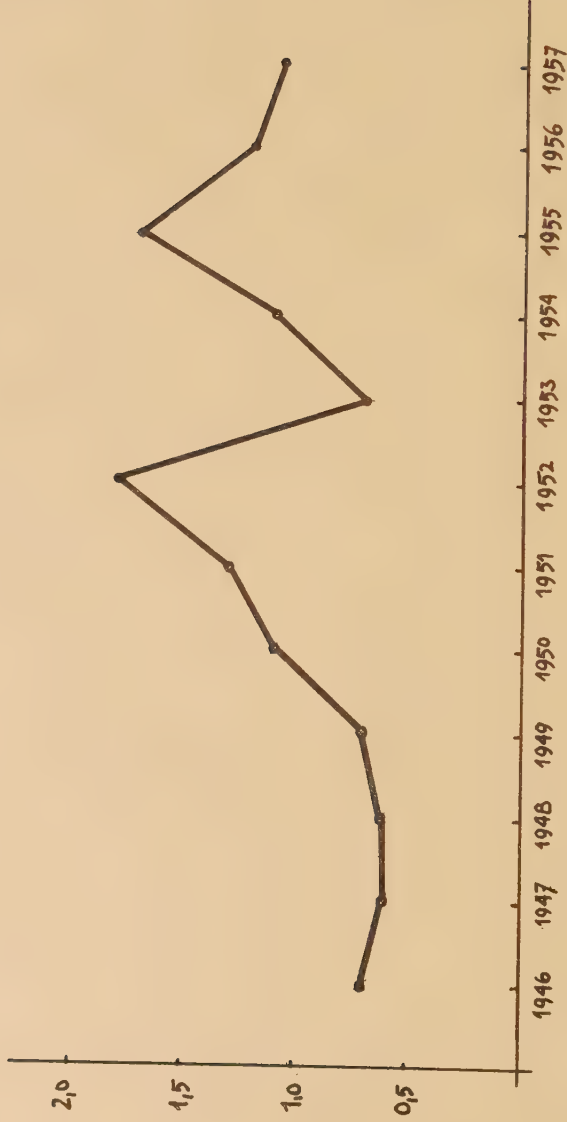


Abb. 1. Graphische Darstellung der Mißbildungshäufigkeit an der I.Universitäts-Frauenklinik München in den Jahren 1946 - 1957.

Die Kurve zeigt eine Anstiegszacke im Jahr 1952 u. 1955. Es dürfte sich aber in diesen Jahren um keine echte Zunahme der Mißbildungen handeln, sondern um ein rein zufälliges Ergebnis, zumal die Werte danach wieder zur Norm absinken. Auch in den ersten Nachkriegsjahren (1946-1949) ist nach unseren neueren Untersuchungen kein Anstieg der Mißbildungen zu verzeichnen, selbst wenn man berücksichtigt, daß in dieser Zeit nicht alle Kinder seziert wurden und so vermutlich ein Teil der inneren Mißbildungen nicht erfaßt wurde. Unsere Befunde stehen somit in einem gewissen Gegensatz zu anderen Arbeiten, da wir einen Anstieg der Mißbildungen in den Nachkriegsjahren nicht mit Sicherheit feststellen können.

Ebenso verneint auch K n ö r r in einer neueren statistischen Zusammenstellung an Hand des Tübinger Materials einen Anstieg der Mißbildungen. Allerdings gibt Knörr bei einer Sektionsfrequenz von über 80 % eine Mißbildungsquote von über 2 % an.

2. Häufigkeit der einzelnen Mißbildungsformen.

Unser Material von 273 Mißbildungen ist zu klein, um Aussagen darüber machen zu können, in wie weit einzelne Mißbildungsformen an dem allgemeinen Anstieg der Mißbildungen besonders beteiligt sind. Das Vorkommen einzelner Mißbildungsformen ist zu gering, um nur einigermaßen statistische Genauigkeit zu erreichen. Nach Angaben von K n ö r r ist auch hier kein Anstieg der einzelnen Mißbildungen nachzuweisen.

Wir haben uns deshalb darauf beschränkt die Fehlbildungen nach ihrem Sitz und ihrer Häufigkeit zusammenzustellen, was aus Tab. III ersichtlich ist.

Mißbildungen der Extremitäten (davon 63 Klumpfüße)	100
Spina bifida	56
Hydrocephalus	40
Anencephalus	37
Gesichtsspalten	31
Mongolismus	26
Mißb. des Herzens u. der Gefäße	16
Mißb. des Urogenitalsystems	14
Atresien u. Stenosen	7
Mißb. der Kopfsinnesorgane	4
Sonstige Mißbildungen	22

Tqb.III Häufigkeit der verschiedenen Mißbil-
dungsformen.

In diesen Zahlen sind 70 Mehrfachmißbildungen enthalten, die im Einzelnen berücksichtigt wurden, um unsere Ergebnisse mit den Angaben in der Literatur besser vergleichen zu können. Die errechneten Prozentzahlen beziehen sich hierbei jeweils auf die Gesamtzahl von 273 Mißbildungen.

Auf Tab.IV werden unsere Zahlen mit denen anderer Autoren verglichen. (Nach Angabe von D ü r r 1955).

Art der Mißbildung	München 1946-57	Tübingen Dürr	Zürich Ehrat	Dresden Hohlbein	Leipzig Aresin u. Sommer
Klumpfuß	23,0	23,1	24,0	18,1	15,0
Vitium cordis cong.	5,8	18,1	9,6	1,8	1,0
Spina bifida	20,5	14,0	12,1	21,5	11,0
Gesichtsspalten	11,3	16,8	16,6	26,4	14,0
Mongolismus	9,4	10,9	10,1	2,8	-
Hydrocephalus	14,6	7,5	7,8	9,8	11,0
Anencephalus	13,5	5,0	6,0	13,5	8,0
Mißbildungen des Z N S	48,6	26,5	25,9	44,8	30,0

Tab.IV Häufigkeit bestimmter Mißbildungsformen im Vergleich zu anderen Autoren.

Vergleichen wir hierbei unsere Ergebnisse mit denen der Literatur, so fällt vor allem der hohe Prozentsatz von Mißbildungen des ZNS auf. Unsere Angaben stimmen dabei weitgehend mit den Untersuchungen von Hohlbein in Dresden überein, dagegen liegen die Zahlen der anderen Autoren aus Zürich, Leipzig und Tübingen jedenfalls für die Mißbildungen des ZNS wesentlich niedriger. Auffallend klein ist gerade im Vergleich zu Dürr bei unserem Material die Zahl der Herzmißbildungen, die nur von Hohlbein in Dresden und Aresin und Sommer in Leipzig noch niedriger beziffert wird. Dies dürfte wohl daran liegen, daß die Neugeborenen unsere Klinik schon nach neun Tagen wieder verlassen und in den Nachkriegsjahren nur wenige Kinder obduziert wurden, sodaß viele leichtere Herzmißbildungen unbeobachtet blieben. Dürr in Tübingen weist auch ausdrücklich auf eine relativ hohe Sektionsfrequenz hin. Die Häufigkeit des Klumpfußes, der an der Spitze der kindlichen Mißbildungen steht, wird von den einzelnen Autoren ziemlich einheitlich angegeben, und differiert zwischen 15 und 24 %.

Auch bei den Spaltbildungen des Gesichtes ergeben sich bezüglich der Häufigkeit dieser Mißbildungen keine stark differierenden Zahlenangaben aus den verschiedenen Gebieten Deutschlands. Der niedrigste Wert mit 11,3 % wurde an unserer Klinik beobachtet, gegenüber einem sehr hohen Prozentsatz (26,4 %) von H o h l b e i n in Dresden.

Beim Vergleich der einzelnen Mißbildungsformen fällt auf, daß bei den leicht erkennbaren Mißbildungen, wie Klumpfuß, Spina bifida und Gesichtsspalten die Angaben nicht wesentlich auseinander gehen. Eine Ausnahme hierbei bildet lediglich der Anencephalus, der bei einem Neugeborenen wohl nie übersehen wird. Hier dürfte es sich um einen echten Häufigkeitsunterschied handeln.

B. Gebäralter der Mutter und Mißbildungshäufigkeit.

Statistische Untersuchungen an unserem Geburtenmaterial haben eine deutliche Abhängigkeit der Mißbildungshäufigkeit vom Gebäralter der Mütter erkennen lassen. Daß ein Zusammenhang besteht, hat sich schon bei früheren Untersuchungen anderer Autoren gezeigt, (K l e b a n o w , H e g n a u e r , M a r t i n , K r o n e , D ü r r u.a.) Auch bei unserem Material konnten wir eindeutig einen Anstieg der Mißbildungen bei zunehmendem Alter und bei Erstgebärenden unter 21 Jahren feststellen.

Aus Tab. V und Abb. 2 ist deutlich zu erkennen, daß vor allem sehr junge Mütter und Mütter über 35 bis 40 Jahren häufiger mißgebildete Kinder zur Welt bringen. Günstiger liegen die Verhältnisse bei den Frauen, die im Alter von 22 - 34 Jahren gebären.

Besonders auffallend ist die Überalterung bei Müttern mongoloider Kinder. Hierauf wird später noch näher eingegangen. Bei 26 mongoloiden Mißbildungen betrug das durchschnittliche Gebäralter 35 Jahre.

An 3016 Geburten konnten E i c h m a n n und G e s e - n i u s einen Anstieg der Mißbildungshäufigkeit mit zunehmendem Gebäralter feststellen. Dabei stieg die Mißbildungsquote bei Gebärenden über 40 Jahren bis 2,46 % an. Untersuchungen von K l e b a n o w und H e g n a u e r ergaben bei 56 082 Geburten eine Vermehrung der kindlichen Mißbildungen bei Frauen über 40 Jahren bis 1,72 %. Parallel mit dem Anstieg der Mißbildungen geht eine Zunahme der Spontanaborte und Totgeburten. Übereinstimmend mit unserem Ergebnis stellte D ü r r bei Frauen unter 20 Jahren und Frauen über 35 Jahren eine Häufung der kindlichen Mißbildungen fest. R ü b s a a m e n und L e d e r bejahen ebenfalls eine Zunahme der Mißbildungen mit steigendem Alter, fanden jedoch keinen Anstieg bei sehr jungen Frauen.

Altersverteilung der Mütter von 273 mißgebildeten Kindern in Prozent im Vergleich zum Altersdurchschnitt von 37142 Müttern normaler Kinder in München in den Jahren 1946/52/53/54.

Alter	Mütter mit mißgebildetem Kind in %.	Mütter mit normalem Kind in %.
-21	18,15	13,47
22-25	18,84	23,55
26-30	24,63	28,23
31-34	12,31	18,42
35-39	13,40	10,99
40-	12,20	5,06

Tab. V.

Graphische Darstellung der Zahlenwerte aus Tab. V.



= Mütter von gesunden Kindern



= Mütter von mißgebildeten Kindern

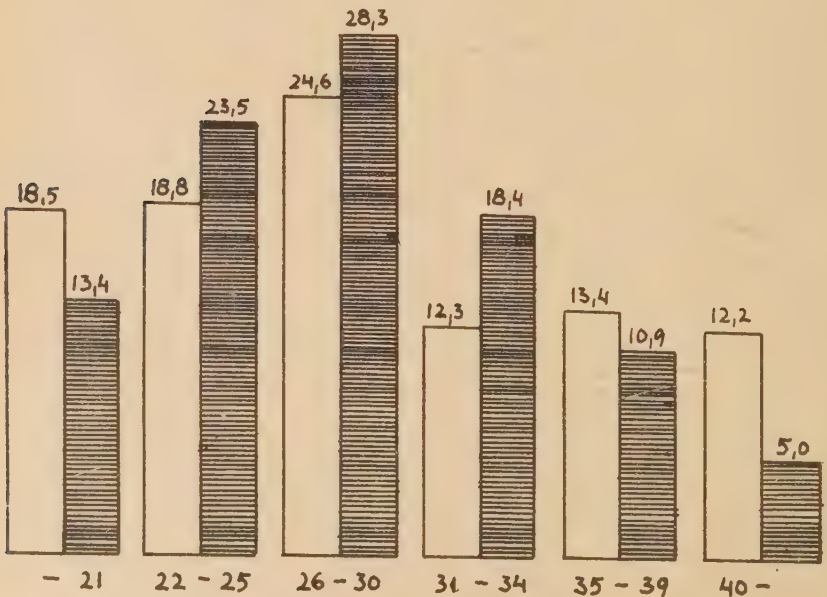


Abb. 2 .

Der Vergleich unserer Ergebnisse mit der Literatur läßt einen Zusammenhang der Mißbildungshäufigkeit mit dem Gebäralter klar erkennen. Eindeutig ist vor allem der Anstieg der Mißbildungshäufigkeit nach dem 35. Lebensjahr, der auch in sämtlichen Statistiken zum Ausdruck kommt. Unsere Zahlen ließen sich statistisch sichern.

Die Abhängigkeit der Mißbildungshäufigkeit vom Gebäralter stellt für uns die Frage nach den Gründen, warum gerade sehr junge und ältere Frauen besonders gefährdet sind. Vor allem S t i e v e , K l e b a n o w und H e g n a u - e r befassten sich intensiv mit möglichen ovariellen Schädigungen. S t i e v e beobachtete bei klimakterischen Frauen im Ovar charakteristische Veränderungen, die er als Oocytenschwäche der alternden Frau bezeichnete. Der Beginn der Rückbildungsprozesse liegt etwa zwischen dem 36. - 40. Lebensjahr. K l e b a n o w und H e g n a u - e r weisen auf eine generative Insuffizienz bei alternden Frauen hin, die sich vor allem in einer Zunahme der angeborenen Mißbildungen, Totgeburten und Spontanaborte äußert und schon lange vor Erlöschen der eigentlichen Geschlechtstätigkeit auftritt. K l e b a n o w führt seine Beobachtungen wie auch S t i e v e auf eine Alterung des Eierstocks zurück.

Nach neuerer Auffassung (B ü c h n e r) scheinen jedoch auch die Veränderungen in der Gebärmutter Schleimhaut von entscheidender ätiologischer Bedeutung zu sein. Die Reife und Unreife des Eibettes spiegelt sich vor allem im Zustand des Endometriums wieder. Während auf der Höhe der Geschlechtsreife die Uterusschleimhaut einen regelrechten Aufbau und Zyklus zeigt, treten in den ersten Jahren der Menarche und nach dem 40. Lebensjahr häufig hormonale Störungen auf. Insbesondere schwere Störungen in der Durchblutung und Auflockerung des Endometriums sollen zu Anomalien des Zyklus und zu Einnistungsstörungen führen.

Damit wäre auch die hohe Mißbildungsrate bei sehr jungen Frauen zu erklären, denn die Uterusschleimhaut ist in den Zeiten hormonaler Umstellung für eine normale Einnistung oft nicht genügend ausgebildet.

Sowohl bei der alternden als auch bei der sehr jungen Mutter dürften demnach hormonale Störungen und ihre Auswirkungen auf das Endometrium für die Entstehung von Mißbildungen von Bedeutung sein.

C. Weitere klinische Befunde:

Verwertbare Anamnesen fanden wir bei insgesamt 184 Frauen. Nur in 19 Fällen war eine erbliche Genese der Mißbildungen sicher nachzuweisen. Zahlenmäßig weit im Vordergrund standen Angaben über Blutungen in der Frühschwangerschaft, Placentaanomalien, Zyklusstörungen, Fehlgeburten und Ab-
rasionen. Die verschiedenen anamnestischen Angaben zeigt die folgende Zusammenstellung (Tab. VI).

Aborte und Abrasionen	72	26,3 %
Zyklusstörungen	47	17,4 %
Placentaanomalien	35	12,8 %
Blutungen in der Frühschwangerschaft	32	11,7 %
Infektionskrankheiten und Rh- Inkompatibilitäten	23	8,4 %
Anämie, Kreislauferkrankungen, Vergiftungen	12	4,4 %
Zwillingsschwangerschaft	11	4,0 %
Konzeption kurz nach einem Abortus, Abrasio od. Geburt	9	2,9 %
Unfälle und Operationen	5	1,8 %
Strahlenschädigung	5	1,8 %

Tab. VI ,Zusammenstellung der verschiedenen anamnestischen Angaben und möglichen nicht erblichen Ursachen bei insgesamt 273 Mißbildungen.

1. Blutungen in der Frühschwangerschaft.

In den letzten Jahren wurden verschiedentlich klinisch-statistische Untersuchungen über Blutungen in der Determinationsperiode der Schwangerschaft durchgeführt. (R ü b s a a m e n und L e d e r , K n ö r r u.a.) In sämtlichen Veröffentlichungen werden Blutungen während der Frühgravidität neben anderen exogenen Faktoren für die Entstehung von Mißbildungen verantwortlich gemacht. (B i c k e n b a c h , K n ö r r , U n g l a u b , R e t t , u.a.)

Die Unterlagen für die statistischen Untersuchungen der erwähnten Autoren bildeten meist anamnestiche Angaben. Auch bei unserem Material trifft dies zu, und wir sind uns bewußt, daß die Genauigkeit der Statistik darunter leiden muß. Es war uns meist nicht mehr möglich den genauen Blutungstermin zu erfassen und mit der für die betreffende Mißbildung entwicklungsgeschichtlichen Zeit zu vergleichen.

Von wesentlich günstigeren Voraussetzungen ging K n ö r r bei seinen Untersuchungen aus. Im Rahmen der poliklinischen Schwangerenbetreuung war es ihm möglich genau Zeitpunkt, Dauer und Stärke auftretender Blutungen während der Schwangerschaft zu registrieren. So kamen Mißbildungen nach Blutungen in der Gravidität doppelt so häufig vor als bei normalem Verlauf der Schwangerschaft. K n ö r r unterzog die einzelnen Fälle einer genauen Analyse und verglich die Blutungstermine mit der Determinationszeit der einzelnen Organe. Fast in sämtlichen Fällen traf es dabei zu, daß die Blutung zu einem Zeitpunkt erfolgt war, zu dem das mißgebildete Organ in der Entwicklung begriffen war.

Die Angaben über die Häufigkeit von Blutungen während der Frühschwangerschaft sind ziemlich einheitlich. R ü b s a m e n gibt 13,4 % an, wir selbst fanden bei insgesamt 273 Fällen von mißgebildeten Kindern in 31 Fällen Blutungen in

den ersten zwölf Wochen der Schwangerschaft. Auffallend ist die hohe Beteiligung der Mütter mongoloider Kinder mit 6 Fällen bei insgesamt 25 Fällen von Mongolismus. Viermal bestanden neben Blutungen gleichzeitig Anomalien der Placenta. Einen weiteren Hinweis auf eine gestörte Einnistung geben uns in 13 Fällen vorausgegangene Fehlgeburten und Abrasionen und in 6 Fällen gleichzeitig bestehende Zyklusstörungen.

Ein Vergleich des Blutungstermins mit der entsprechenden Determinationszeit schien uns bei den oft ungenauen Angaben über Zeit, Dauer und Stärke der Blutung nicht angezeigt.

Zwei Beispiele mit Blutungen während der Frühschwangerschaft und schweren Mißbildungen des Kindes seien wiedergegeben:

25 jährige II para (Geb.Nr.1601/48) mit normaler Zyklusanamnese. 1943 normale Geburt. Mitte März 1948 letzte Periode. 8 und 9 Wochen später jeweils eine mittelstarke zwei Tage anhaltende Blutung. Sept.48 Fehlgeburt eines Anencephalus.

25 jährige I para (Geb.Nr.1901/54) Zyklusanamnese o.b. 6 Wochen nach der letzten Periode eine starke Blutung, die langsam schwächer wird. Zwei Wochen später nochmals mehrere Tage anhaltende Blutungen. Fehlgeburt einer Frucht mit Meningocele und Insertio velamentosa der Nabelschnur.

2. Placenta-Anomalien und kindliche Mißbildungen.

Bei 35 Fällen mit kindlicher Mißbildung bestand eine Anomalie der Placenta. Es handelte sich meist um seitlichen Ansatz der Nabelschnur, Placenta adhaerens oder accreta und Lösungsstörungen post partum.

In der Deutung der Placenta-Anomalien verweist Rübsaamen auf Arbeiten von Keilmann und Strassmann. Danach zeigt die Insertionsstelle der Nabelschnur den Ort der primären Ansiedlung des Eies an. Wenn

die Ernährungsbedingungen am Orte der ursprünglichen Nidation nicht genügen, müssen andere Teile des Chorions den Stoffaustausch übernehmen, und die Placenta erhält dadurch ihre exzentrische Form. Bei extrem geschädigter Schleimhaut entwickelt sich eine Placenta mit Insertio velamentosa. Mag letztlich eine Anpassung an das veränderte Eibett erfolgt sein, so ist doch stets eine vorübergehende Ernährungsstörung gegeben.

Bei unseren Fällen mit Mißbildungen erscheint die Häufigkeit der Placentaanomalien mit 12,8 % nicht groß. Es ist aber zu bedenken, daß in dem vergangenen Jahrzehnt auf diese besonderen Merkmale der Placenta noch nicht in dem Maße wie heute geachtet wurde.

So ergaben systematische Untersuchungen der Placenta von K r o n e in den letzten 2 Jahren bei Mißbildungen 3-4 mal häufiger Placentastörungen, insbesondere Anomalien des Nabelschnuransatzes als bei normal entwickelten Kindern.

Die nachfolgende Zusammenstellung mag das näher veranschaulichen.

1. Stark exzentrischer Nabelschnuransatz:

- | | |
|-------------------------|----------------|
| a) bei gesunden Kindern | = 17 % |
| b) bei Mißbildungen | = 48 % (1:2,5) |

2. Randansatz und Insertio velamenosa:

- | | |
|-------------------------|--------|
| a) bei gesunden Kindern | = 8 % |
| b) bei Mißbildungen | = 36 % |
- (1:4,5)

Tab. VII. Häufigkeit von Placentaanomalien bei gesunden Kindern und bei Mißbildungen.

(Wiedergabe aus der Veröffentlichung von K r o n e ,
Material der I.Frauenklinik München 1956 - 1958.)

E r n s t gibt mit 11 Fällen und 40 % eine ähnliche Häufigkeit der Placenta- Anomalien an und berichtet über einen Fall, bei dem die Placenta im Narbengebiet einer vorausgegangenen Sektio inserierte. K a m p - m a i e r bemerkte bei sireniformen Mißbildungen auffallend häufig Anomalien der Placenta und führt dies auf die Entwicklungsverhältnisse während der früh-embryonalen Zeit zurück.

Bei Placenta praevia entwickelt sich die Placenta in dem für die Einnistung ungeeigneten Isthmuseil des Uterus und tritt bei Mehrgebärenden nach rascher Geburtenfolge häufiger auf (G r a n z o w). G r e e n - h i l l berichtet, daß Fehlbildungen nach Placenta praevia etwa 3-4 mal so häufig auftreten. Wir selbst konnten jedoch nur einmal eine Placenta praevia beobachten.

3. Fehlgeburten und Abrasionen.

Als Ursache der Einnistungsstörungen können auch vorausgegangene Geburten, Fehlgeburten mit Entzündungen und Abrasionen in Frage kommen. Insgesamt gaben 72 Mütter einen oder mehrere Aborte vor der Geburt des mißgebildeten Kindes an; (26,3 %).

Hierzu zwei typische Beispiele:

40 jährige VI para (Geb.Nr.98/50), 1931 und 1939 normale Spontangeburt. 1945 Abortus M III, 1946 Extrauteringravidität und Abortus M III, 1948 Abortus M IV. Ende April 1949 erneute Konzeption, 17. Jan. 1950 Geburt eines Kindes mit Vitium cordis und Extremitätenmißbildungen.

33 jährige IV para (Geb.Nr.1323/52) mit normaler Zyklusanamnese. 1947 Abortus M II mit Abrasio, 1948 Abortus M III mit Abrasio, April 1951 Abortus M III mit Abrasio. Im Dez. 1951 erneute Konzeption, Juli 1952 Geburt eines toten Kindes mit Hydrocephalus.

R ü b s a a m e n u n d L e d e r , E r n s t u n d andere Autoren glauben, daß das Endometrium in seiner Funktion und seiner Entwicklung durch Fehlgeburten und folgende Entzündungsvorgänge geschädigt wird, sodaß es bei späteren Schwangerschaften zu Einnistungsstörungen des Eies kommen kann. Noch klarer tritt dies in den Fällen hervor, bei denen die Konzeption kurz nach Geburt oder Fehlgeburt noch während der Involutionphase des Uterus stattfand. Bei 9 Frauen mit mißgebildeten Kindern fanden wir, daß die Konzeption innerhalb wenigen Wochen nach einer Geburt oder Fehlgeburt erfolgt war.

Zwei Beispiele mögen dies näher erläutern:

28 jährige III para (Geb.Nr.2113/51), 1949 und März 1951 normale Geburt. 9 Wochen nach dieser Zeit erneute Konzeption. Pat. hat nach der zweiten Geburt kurz nacheinander zweimal eine leichte Blutung gehabt, die 1-2 Tage dauerte. Dez. 1951 Geburt eines toten Kindes mit Hydrocephalus.

31 jährige III para (Geb.Nr.220/47), Juni 1944 und März 1946 Abortus M III mit Abrasio. 6 Wochen später erneute Konzeption. Glatte Schwangerschaftsverlauf. 2.2.47 Geburt eines Kindes mit Spina bifida.

Weiter beobachteten wir, daß Frauen mit Zyklusstörungen und Placenta- Anaomalien in erhöhtem Maße Fehlgeburten und Abrasionen durchgemacht haben.

Fehlgeburten bei sämtlichen Frauen mit mißgeb. Kind	= 26,3 %
Fehlgeburten bei Frauen mit Zyklusstörungen	= 31,3 %
Fehlgeburten bei Frauen mit Placenta- Anaomalien	= 36,3 %

Es ist bekannt, daß nach Geburten und Fehlgeburten häufig eine Amenorrhoe besteht, bis sich der Zyklus wieder normalisiert hat und ein funktiontüchtiges Endometrium aufgebaut ist. Je häufiger Fehlgeburten und Abrasionen stattgefunden haben, umsomehr besteht die Gefahr, daß bleibende Defekte an der Uterusschleimhaut auftreten. Kommt es in diesen Fällen zur erneuten Konzeption, so ist eine Einnistungsstörung mit all ihren Folgen für die Frucht zu befürchten. (R ü b s a a m e n u n d L e d e r , B ü c h n e r , B i c k e n b a c h , K r o n e .)

Ein besonders eindrucksvoller Fall aus unserem Beobachtungs-
gut mag die Bedeutung der Schleimhautschädigung veranschau-
lichen:

31 jährige II para (Geb.Nr.1515/52), die 1947 ein
totes Kind geboren hatte. Vor der Geburt bestand ein
normaler Zyklus. Nach der Geburt traten Blutungen auf
die eine kräftige Abrasio notwendig machten. Nach dem
Eingriff bestand eine Amenorrhoe. 1950 Abortus M III
mit nochmaliger Abrasio. 1951 Uterusdehnung, da drin-
gender Kinderwunsch bestand. Es stellte sich wieder
eine ganz leichte Blutung ein und es kam erneut zur
Konzeption. Während der Schwangerschaft intensive
Hormontherapie. Am 1.9.52 Totgeburt eines Kindes mit
Rachischisis und multiplen Mißbildungen.

4. Zyklusstörungen der Mutter und kindliche Mißbildungen.

Wir haben genau auf Zyklusstörungen vor der Schwangerschaft
geachtet und konnten solche bei insgesamt 45 Frauen fest-
stellen; (17,4 %).

Wie schon erwähnt wurden von einem Drittel der Frauen mit
unregelmässigen Blutungen auch Fehlgeburten in der Anam-
nese angegeben. Bei einem Viertel der Frauen unter 21 Jah-
ren traten Zyklusstörungen insbesondere Hypo- und Oligo-
menorrhoeen auf. D ü r r Tübingen machte die gleiche Be-
obachtung. Wir können uns dies so erklären, daß bei sehr
jungen Müttern in vielen Fällen infolge hormonaler Insuf-
fizienz die weiblichen Genital- und Fortpflanzungsorgane
noch ungenügend entwickelt sind. Insbesondere das Endometrium
ist in den Zeiten der hormonalen Umstellung während und kurz
nach der Pubertät in seiner Funktion und seinem Aufbau noch
nicht reif für eine regelrechte Einnistung des Eies.

Auch Berichte über Amenorrhoeen nach intensiven seelischen
und körperlichen Traumen haben in die Literatur Eingang ge-
funden und spiegeln die große Empfindlichkeit der weib-
lichen Genitalfunktionen wieder. Bei den von uns beobachtete
Zyklusstörungen bestand in 8 Fällen eine Amenorrhoe. Meist
handelte es sich um Fälle aus der Kriegs- Flucht- und Nach-
kriegszeit. Von diesen 8 Fällen sei ein Beispiel ausgewählt:

26 jährige II para (Geb.Nr.1421/52). Menarche mit 13 Jahren, normaler Zyklus. Von Jan.1945 bis Nov.1949 in russischer Gefangenschaft. In diesen 5 Jahren war die Pat. amenorrhöisch. Danach wieder regelmäßige aber schwache Periodenblutungen. Mai 1951 Abortus M III. Letzte Periode am 22.10.51 und am 14 Aug. 1952 nach störungsfreiem Verlauf der Schwangerschaft Geburt eines Kindes mit Meningo-myelo-cystocele.

5. Zwillingschwangerschaft und Mißbildungen.

Ähnlich wie bei Tubargraviditäten kann die Einnistung bei Zwillingschwangerschaften als außergewöhnlich bezeichnet werden. Abgesehen davon stellt die Entwicklung von Zwillingen für den mütterlichen Kreislauf eine weit größere Belastung dar als die Entwicklung und Ernährung einer Frucht.

M a r t i u s gibt die allgemeine Häufigkeit von Zwillingsgeburten mit 1,18 % an, dies entspricht einem Verhältnis von 1 : 85.

Wir haben unser Material auf das Vorkommen von Zwillingen überprüft und mußten feststellen, daß bei Mißbildungen 4 mal so häufig Zwillinge vorkommen als bei normalen Geburten. Bei insgesamt 10 Zwillingschwangerschaften und einer Drillingsgeburt unter den von uns beobachteten 273 Mißbildungen errechnet sich ein Anteil von 4.0 %.

Der überraschend hohe Prozentsatz von Zwillingen läßt einen ursächlichen Zusammenhang mit der Entwicklung von Mißbildungen vermuten. Allerdings ist zu bedenken, daß es sich um Klinikmaterial handelt und dort Zwillinge etwas häufiger vorkommen.

6. Infektionskrankheiten und Mißbildungen.

Im Jahre 1940 beobachtete der australische Augenarzt G r e g g nach einer Rötelnepidemie zahlreiche mißgebildete Neugeborene, die das nach dem Entdecker benannte Gregg'sche Syndrom aufwiesen. Nachdem es B r i n s m a d e im Tierversuch gelungen war Mißbildungen durch künstliches Fieber zu erzeugen, muß als teratogenetischer Faktor neben der unmittelbaren Erregerwirkung auch die fieberhafte Stoffwechselsteigerung berücksichtigt werden. (K r o n e).

In keinem Falle konnten wir während der Schwangerschaft eine Rötelnkrankung beobachten. Angaben über Infektionskrankheiten erhielten wir in insgesamt 17 Fällen. Davon 9 mal in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft, sodaß hier ein möglicher Zusammenhang zwischen Krankheit der Mutter und Mißbildung des Kindes bestehen könnte.

7. Rh- Inkompatibilität und Mißbildungen.

6 mal stellten wir eine Rh-Unverträglichkeit fest, 3 dieser Kinder hatten einen Hydrocephalus. Über gehäuftes Auftreten von Mißbildungen bei Rh- Unverträglichkeiten haben W i e n e M a a ß, und B r e n n e r berichtet. Die Ursache dürfte wohl in der Antikörperbildung zu suchen sein. Da allerdings die Antikörperbildung meist erst nach der Determinationsperiode einsetzt, erscheint es fraglich, ob die Erythroblastose als eigentliche Mißbildungsursache in Betracht kommt.

8. Mißbildungen nach mütterlichem Trauma.

Mißbildungen nach heftigem mütterlichem Trauma sind von V e r s c h u e r und W o l f beschrieben worden. Bei 4 unserer Mißbildungsfälle waren Unfälle und Operationen vorausgegangen. Angaben über seelische Traumen und starke Aufregungen haben wir in der Auswertung unserer Fälle nicht berücksichtigt, da uns die Frage danach zwar meist positiv beantwortet wurde, diese Angaben aber nur schwer objektiv verwertet werden können.

R ü b s a a m e n und L e d e r betonen, daß ein großer Teil der Mütter mit mißgebildeten Kindern zum Zeitpunkt der Konzeption noch nicht verheiratet und somit psychischen Belastungen ausgesetzt waren. Im Gegensatz dazu fanden wir, daß an unserer Klinik der Anteil der unverheirateten Mütter mit mißgebildeten Kindern niedriger war.

9. Erkrankungen der Kreislauf und Atemorgane, sowie schwere Anämien während der Schwangerschaft bestanden bei 6 Müttern. Ähnliche Fälle wurden schon von O l i m und T u r - n e r , sowie J ö r g e n s e n beschrieben.

10. Auf eine medikamentöse Schädigung der kindlichen Entwicklung wiesen W i n d o r f e r und G r e b e im Zusammenhang mit medikamentösen Abtreibungsversuchen hin. Ein Abtreibungsversuch wurde uns in keinem Falle zugegeben, jedoch berichtete uns eine Mutter, daß sie täglich bis zu 6 Spalttabletten eingenommen habe. In einem Falle ist eine chronische Vergiftung durch Leuchtgas nicht ausgeschlossen. Das Kind aus dieser Schwangerschaft wurde mit einem Anencephalus geboren. Über einen ähnlichen Ausgang einer Schwangerschaft, in der ein Suicid mit Leuchtgas versucht worden war, berichtet H a l l e r v o r d e n .

11. Strahlenschäden.

Der heutige Mensch ist in zunehmendem Maße energiereicher Strahlung ausgesetzt. Genetische Schädigungen sind deshalb von größter Bedeutung, jedoch sind diese in der heutigen Generation noch nicht zu übersehen. Direkte Fruchtschädigungen mit Mißbildungen nach Röntgen und Radiumbestrahlungen während der Schwangerschaft sind in der Literatur beschrieben worden. F l a s k a m p und S c h m i t t fanden neben Mißbildungen eine hohe Rate an Fehlgeburten. Tierexperimente zeigen, daß die Empfindlichkeit des Keimes am größten während der Organogenese ist. Art und Ausprägung der Mißbildung hängen vom Zeitpunkt der Bestrahlungsdosis ab. (W a r k a n y , H i c k s , R u s s e l .)

In 4 Fällen können wir eine Schädigung durch Röntgenstrahlen nicht ausschließen. Dabei war in 2 Fällen die Mutter des mißgebildeten Kindes als Röntgennassistentin tätig gewesen. In den zwei übrigen Fällen wurde kurz vor und während der Schwangerschaft eine Durchleuchtung vorgenommen

12. Mongolismus.

Hinsichtlich möglicher exogener Ursachen ist das Krankheitsbild des Mongolismus genauer untersucht worden als irgend eine andere Mißbildungsart.

Besonders auffallend ist die Überalterung der Mütter mongoloider Kinder. Das durchschnittliche Gebäralter wird mit 34 - 40 Jahren angegeben. (B e n n h o l d t ,
T h o m m s e n , R e t t .)

Wir selbst errechneten bei insgesamt 26 Müttern mongoloider Kinder ein durchschnittliches Gebäralter von 35,0 Jahren. Die Hälfte der Frauen hatte das 35. Lebensjahr bereits überschritten. Wir konnten jedoch nicht beobachten, daß Erstgebärende in vorgerücktem Alter besonders daran beteiligt waren.

Die folgende Tabelle VIII zeigt die Altersverteilung und die Verteilung von Erst- und Mehrgebärenden.

Alter	Para I	II	III	IV	V	VI	IX.
18		+					
19	+						
20							
21							
22							
23		+					
24							
25	++						
26	+	+	+				
27							
28							
29							
30	+		+				
31							
32							
33		+	+				
34							
35		+					
36							
37							
38							+
39					+		
40						+	
41		+					
42		+					
43							
44		+	+	+			
45		++		++			
46							
47							
48			+				
	5	10	5	3	1	1	1
	I	II	III	IV	V	VI	XI

Tab. VIII. Verteilung von Erst-u. Mehrgebärenden und Alters-
verteilung von 26 Müttern mongoloider Kinder.

Als Ursache der mongoloiden Idiotie wurde das überhöhte Gebäralter der Mutter und damit zusammenhängende regressive Veränderungen an Ovar und Gebärmutter angesehen, nachdem K l e b a n o w bei ehemaligen KZ-Häftlingen eine Mißbildungsquote von 4,0 % mit einer auffallenden Häufung mongoloider Idioten fand.

In 6 Fällen konnten wir Blutungen während der Frühschwangerschaft bei mongoloiden Kindern feststellen. Auf eine Einnistungsstörung weisen auch 2 Fälle mit seitlichem Nabelschnuransatz hin.

Zyklusstörungen bestanden nur in 2 Fällen, was in Anbetracht des hohen Gebäralters wesentlich öfters zu erwarten gewesen wäre. In 2 Fällen mit Mongolismus lag eine Rh-Unverträglichkeit vor. Schädigung durch Röntgenstrahlen ist in einem Falle möglich. In den übrigen Fällen könnte das hohe Gebäralter für die Entstehung der Mißbildung eine Rolle spielen.

S c h r ö d e r und I n g a l l s bringen die mongoloide Mißbildung mit Blutungen während der 8. Schwangerschaftswoche in Zusammenhang. Nach neueren Erkenntnissen (G e y e r) scheinen die Blutungen jedoch mehr zufällig und die Ursache des Mongolismus vorwiegend in einer Keimplasmaschädigung infolge des Alters der Mutter zu liegen.

IV. Besprechung der Ergebnisse:

A. Kurze Übersicht über die bisher vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen.

Einfache Tierversuche zur Erzeugung künstlicher Mißbildungen wurden schon vor ungefähr 120 Jahren durchgeführt. Als schädigende Agentien wurden vorwiegend Alkohol, Äther, Chloroform, Chölchizin, Stickstofflost, Urethan, u.a. verwandt. (G e o f f r e y S t . H i l a i r e , S t o c k - a r d , L e h m a n n).

S t o c k a r d gelang es 1921 Mißbildungen an Fischkeimen durch Sauerstoffmangel zu erzeugen. Von besonderer Bedeutung für das Verständnis der exogenen Genese der Mißbildungen sind die in den letzten Jahren vor allem von B ü c h n e r und seinen Mitarbeitern durchgeführten Sauerstoffmangeluntersuchungen. B ü c h n e r und vor allem sein Mitarbeiter R ü b s a a m e n , auch I n g a l l s in den U.S.A. bedienten sich bei ihren experimentellen Untersuchungen des Unterdruckverfahrens, teilweise auch eines sauerstoffarmen Stickstoffgemisches, und es gelang ihnen dadurch eindeutig einen Zusammenhang zwischen Sauerstoffmangel in der Emryonalperiode und Entwicklungsstörungen zu finden. Die ersten Untersuchungen wurden an Kaltblütern durchgeführt, sodaß schwere Mißbildungen an den überlebenden Keimen resultierten. (B ü c h n e r , M a u r a t h u. R e h n 1946 , M a u r a t h u. R e h n 1949 , R ü b s a a m e n 1948, 1950.) Versuche mit Hühnchen - keimen, (R ü b s a a m e n 1952, N a u j o k s 1953, S c h e l l o n g 1954), ließen erkennen, daß analog zu den Verhältnissen bei Kaltblütern auch beim Warmblüter durch temporären Sauerstoffmangel Mißbildungen erzeugt werden können. Nachdem es durch Sauerstoffmangel gelungen war die Embryonalentwicklung bei Amphibien und Vögeln zu stören, war es noch von Wichtigkeit analoge Versuchsergebnisse bei Säugern nachzuweisen, wenn man auf eine ähnliche Entstehungsweise bei menschlichen Mißbildungen schließen will.

Versuche von Werthemann u. Reiniger 1950/51 an trächtigen Kaninchen, bei denen die art. uterina einseitig unterbunden worden war, bestätigen die Wirkung des Sauerstoffmangels am Säugetier. Ingalls, und Mitarbeiter führten ähnliche Versuche mit Mäusen durch. Curley und Prindle experimentierten ebenfalls mit trächtigen Mäusen.

So gelang es im Tierversuch durch kurzfristigen Sauerstoffmangel in der Frühzeit der Embryogenese Mißbildungen künstlich zu erzeugen, und zwar können diese künstlich erzeugten Mißbildungen erbliche Mißbildungen in allen Einzelheiten phänotypisieren.

Je nach dem Zeitpunkt zu dem die Schädigung durch zeitweisen Entzug von Sauerstoff eintritt, ergeben sich typische Mißbildungsformen. Von Bedeutung ist also der Zeitpunkt der Einwirkung einer exogenen Schädigung auf die sich entwickelnde Frucht, denn Mißbildungen können nur in einer bestimmten Periode der Embryonalentwicklung, der teratogenetischen Determinationsperiode, entstehen.

Die Organentwicklung beim Menschen beginnt mit der 2. Woche der Schwangerschaft und ist in der 12. Schwangerschaftswoche abgeschlossen. In dieser Zeit, da die Organe des Embryos angelegt bzw. differenziert werden, besteht ein intensiverer Stoffwechsel als in den späteren Phasen der Entwicklung. Es ist daher verständlich, daß eine mangelnde Sauerstoffversorgung gerade in dieser Zeit am leichtesten Störungen der Entwicklung zu verursachen vermag. Da jedes Organ eine bestimmte Determinationszeit hat, in der es angelegt wird, kann jede in dem entsprechenden Zeitpunkt einsetzende Schädigung stets eine streng spezifische Fehlbildung hervorrufen.

Mit dem Ablauf der Organdifferenzierung entfallen die Möglichkeiten für die Entstehung von Mißbildungen. Eine Ausnahme macht beim Menschen lediglich die Gehirn- u. Zahnentwicklung. In beiden Organen liegen noch bis zur Geburt größere

undifferenzierte Zellager vor. Nach der fertigen Ausbildung sämtlicher Organe ähneln die geweblichen Reaktionen mehr und mehr denen des nachgeburtlichen Lebens. Fetale Entzündungen kommen schon vom 7. Schwangerschaftsmonat an vor. Vor diesem Zeitpunkt führen örtliche Schädigungen, z.B. durch das Rötelvirus, ausschließlich zum Zerfall der Zellen, der bei der großen Regenerationsfähigkeit des Organismus zwar narbenlos kompensiert wird, aber infolge Materialmangels bei noch nicht vollendeter Organogenese Mißbildungen hinterlassen kann.

3. Die Bedeutung des Sauerstoff- u. Glukosemangels für die menschliche Pathologie.

Die Frage, ob die tierexperimentellen Ergebnisse auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen werden können, muß auf Grund der neuesten Untersuchungen positiv beantwortet werden. B ü c h n e r und andere Autoren sind der Meinung, daß auch die Mißbildungen beim Menschen in der Mehrzahl auf einen Sauerstoff- u. Glukosemangel während der Frühschwangerschaft zurückzuführen sind. Nachweislich ist der oxydative Stoffwechsel schon während der frühen Embryonalentwicklung sehr intensiv. Ist nun der Stoffaustausch zwischen Keim und seiner Umgebung gestört, so kann es zur Hemmung des Strukturbildungsprozesses kommen, da die für den Aufbau der Zelle notwendige Nukleinsäure- und Proteinbildung durch Sauerstoffmangel ungenügend ist. (B ü c h n e r). Denn das formale Prinzip der Mißbildungen durch Sauerstoffmangel besteht nicht in einer Vernichtung schon gebildeter Strukturen, sondern in einer Hemmung des normalen Strukturbildungsprozesses.

Dem pathologisch veränderten Endometrium kommt für die Entstehung eines Sauerstoffmangels die größte Bedeutung zu, denn in einer geschädigten oder ungenügend vorbereiteten Uterusschleimhaut kann es zu einer gestörten Einnistung und somit zu Ernährungsstörungen des jungen Keimes kommen.

Wie unsere klinischen Beobachtungen es bestätigen, kann das Eibett, d.h. das Endometrium durch hormonelle Einflüsse durch vorausgegangene Geburten insbesondere Fehlgeburten und Abrasionen, sowie durch septische Prozesse und andere exogene Faktoren in Funktion und Aufbau gestört sein.

Beobachtungen über Blutungen während der Frühschwangerschaft und Anomalien des Nabelschnuransatzes, bei mißgebildeten Kindern bis 40 % weisen ebenso auf Veränderungen des Eibettes und eine gestörte Einnistung hin. Primär schlechte Einnistungsbedingungen sind durch die anatomische Beschaffenheit der Tube bei extrauterin entwickelten Früchten gegeben. Tatsächlich sind die Früchte von Tubargraviditäten in der Regel schwer mißgebildet, da das anormale Eibett für eine regelrechte Entwicklung des Embryos nicht ausreicht. (v. W i n k e l, M a l l). Auch bei Placenta praevia werden häufiger Mißbildungen beobachtet als bei normalem Sitz der Placenta. (G r e e n h i l l , B u s c e m i) Ein weiterer Hinweis, daß Durchblutungsstörungen des Endometriums und Einnistungsstörungen zu Mißbildungen führen können.

Auch die bereits mehrfach zitierte Beobachtung von O l i m und T u r n e r läßt den Kausalzusammenhang zwischen Sauerstoffmangel und kindlicher Entwicklungsstörung besonders deutlich erscheinen. Es handelt sich hierbei um eine Mutter, die an einer Fallotschen Tetralogie litt und schon zwei anencephale Kinder geboren hatte. Nach einer Blalockschen Operation jedoch brachte sie ein gesundes Kind zur Welt.

Auch J ö r g e n s e n berichtet über einen Fall mit anencephaler Frühgeburt bei Mitralvitium der Mutter. Wir selbst konnten einen Anencephalus bei einer Mutter mit einem Mitralvitium beobachten. Ob hier ein Kausalzusammenhang besteht, muß zunächst offen bleiben.

Die hier mitgeteilten klinischen Beobachtungen lassen auf Grund der dargestellten Experimente erkennen, daß sich ein Keim nicht **selbständig** aus dem ihm mitgegebenen Erbgefüge allein entwickelt, sondern daß er ebenso notwendig und unauflösbar auch an seine Umwelt gebunden ist und seine normale oder auch falsche Entwicklung von seiner Umwelt, d.h. den peristatischen Faktoren, mitbestimmt wird.

Erbgut und Umwelt greifen in der Entwicklung eng ineinander und die verschiedenen Mißbildungsformen können daher gleichermaßen erblich und auch umweltbedingt sein. Welche Bedeutung hierbei den äußeren, d.h. nicht genetisch bedingten Einflüssen, insbesondere einem Sauerstoff- und Ernährungsmangel in der Pathologie der tierischen und auch der menschlichen Mißbildungen zukommt, sollte durch diese klinischen Beobachtungen gezeigt werden.

Z u s a m m e n f a s s u n g .

In dem uns zur Verfügung stehenden Material der Jahre 1946-1957, das 27271 Geburten umfasste, fanden sich insgesamt 273 Geburten mit mißgebildeten Kindern. Dies entspricht einer Häufigkeit von 1,00 %.

In der Häufigkeit der einzelnen Mißbildungen steht an erster Stelle der kindliche Klumpfuß, gefolgt von den Mißbildungen des ZNS und den Spaltbildungen des Gesichtes.

Einen statistisch gesicherten Anstieg der Mißbildungshäufigkeit während der letzten 11 Jahre konnten wir nicht beobachten.

Ein Zusammenhang zwischen dem Gebäralter der Mutter und der Entstehung von Mißbildungen ist auch an unserem Material klar hervorgetreten. Besonders gefährdet sind dabei Gebärende jenseits des 35. Lebensjahres und erstgebärende unter 21 Jahren.

In sämtlichen Fällen stand uns eine genaue Katamnese zur Verfügung. In 184 Fällen (67,3 %) ergab die Anamnese einen Hinweis auf eine mögliche exogene Schädigung der Frucht oder einen Anhaltspunkt für krankhafte Erbfaktoren und Keimschädigungen.

In 167 Fällen konnten wir exogene Faktoren als Ursache der kindlichen Mißbildung vermuten.

Zyklusstörungen waren 47 mal und Fehlgeburten 72 mal in der Vorgeschichte angegeben worden. In 55 Fällen fanden sich Anomalien der Placenta. Insgesamt 32 mal konnten wir Blutungen während der Schwangerschaft beobachten, dabei in 31 Fällen während der ersten 12 Wochen der Schwangerschaft.

In keinem Falle war anamnestisch eine während der Schwangerschaft durchgemachte Rötelnkrankung zu erheben.

Angaben über Infektionskrankheiten und Rh-Inkompatibilitäten erhielten wir in insgesamt 23 Fällen. Jedoch nur in 9 Fällen möchten wir die Infektionskrankheit für die entstandene Mißbildung verantwortlich machen.

Erkrankungen der mütterlichen Kreislauf- und Atemorgane, sowie schwere Anämien und Vergiftungen bestanden in 12 Fällen. In 8 Fällen möchten wir einen ursächlichen Zusammenhang mit der Entstehung der Mißbildung annehmen.

Mit insgesamt 11 Beobachtungen waren die Zwillingsschwangerschaften auffallend hoch an den Geburten mit Mißbildungen beteiligt.

8 mal fand die Konzeption kurz nach einer Geburt oder Fehlgeburt statt.

In 5 Fällen waren Unfälle und Operationen während der Schwangerschaft festzustellen.

Eine mögliche Schädigung durch Röntgenstrahlen ist in 5 Fällen zu berücksichtigen.

Besonderer Wert in der kausalen Beurteilung jedes einzelnen Falles wurde einem möglichen Sauerstoffmangel während der Embryonalentwicklung beigemessen.

In der folgenden Tabelle sind die 184 Mißbildungen, deren Katamnese auf eine mögliche Schädigung der Frucht oder des Keimes hinweist, systematisch aufgestellt. Es geht daraus hervor, daß sich in vielen Fällen einzelne schädigende Faktoren summieren und erbliche und exogene Faktoren gleichzeitig auftreten können.

	Blutungen, Unfälle, Operationen	Placentaanomalien	Zyklusstörungen	Abortus in der Anamnese	Konzeption kurz nach Abortus oder Geburt	Zwillinge	Anämien, Sauerstoffmangel	Fieber, Infekt, Rh-Unver- träglichkeit	Strahlenschaden	Alter über 39 Jahre	erbliche Genese
52 multiple Mißbildungen		+	+								
53 Anencephalus		+						+			
54 Spina bifida		+									
55 multiple Mißbildungen		+									
56 Fetus papyraceus		+			+						
57 Spina bifida		+		+							
58 Anencephalus		+		+	+						
59 Hydrocephalus		+									
60 multiple Mißbildungen		+		+							
61 Hypospadie		+		+							
62 Polydaktylie		+									
63 Vitium cordis congenitum		+						+			
64 Klumpfuß		+						+			
65 Klumpfuß		+									
66 Mongolismus			+							+	
67 Cheilo-gnatho-palatoschisis			+								
68 Rachisschisis			+	+							
69 Rachisschisis			+	+	+						
70 Polydaktylie			+	+							
71 Klumpfuß			+	+	+						
72 Cheilo-gnatho-palatoschisis			+	+							
73 Anencephalus			+								
74 Spina bifida, Hydrocephalus			+							+	
75 multiple Mißbildungen			+							+	
76 Anencephalus			+								
77 Polydaktylie			+	+						+	
78 Hypospadie			+	+							
79 Chondrodystrophie			+							+	
80 Spina bifida			+					+			
81 Klumpfuß			+								
82 Polydaktylie			+	+							
83 Spina bifida			+								
84 Eventeration sämtlicher Bauchorg.			+								
85 Spina bifida			+								
86 Anencephalus			+								
87 Polydaktylie			+								
88 Klumpfuß			+								
89 Anencephalus			+								
90 Anencephalus			+								
91 Polydaktylie			+								
92 Anencephalus			+								
93 Hydrocephalus							+				
94 multiple Mißbildungen	+						+				
95 Mikromelie, Klauenfüsse							+				
96 multiple Mißbildungen							+				
97 Anencephalus							+				
98 Anencephalus							+				
99 Klumpfuß	+						+				
100 Rachisschisis, Hydrocephalus				+	+		+	+			

	Blutungen, Unfälle, Operationen	Placentaanomalien	Zyklusstörungen	Abortus in der Anamnese	Konzeption kurz nach Abortus od. Geburt	Zwillinge	Anämien, Sauerstoffmangel	Fieber, Infekt, Rh-Unver- träglichkeit	Strahlenschaden	Alter über 39 Jahre	erbliche Genese
101 Anencephali				+		+					
102 Klupfuß						+					
103 Fetus papyraceus, Extremität. Mißb.						+					
104 Missb. fragl. Geschlechts						+					
105 Anencephalus, Spina bifida						+		+			
106 multiple Mißbildungen						+				+	
107 Anencephalus						+	+				
108 multiple Mißbildungen						+					
109 Spina bifida, Hermaphroditismus						+					+
110 Hydrocephalus			+		+						
111 Spina bifida			+	+	+						
112 Meningocele, Hydrocephalus				+	+						
113 Hydrocephalus				+	+						
114 multiple Mißbildung				+	+					+	+
115 Wolfsrachen, Mikrognathie				+	+					+	
116 Gaumenspalte, Klumpfuß					+						
117 Spina bifida				+	+						
118 multiple Mißbildungen			+								
119 Anencephalus				+						+	
120 Hasenscharte				+							
121 Klumpfuß				+			+				
122 Chondrodystrophie				+							
123 Meningocele				+							
124 Gaumenspalte				+							
125 Polydaktylie				+							
126 Hydrocephalus				+							
127 Spina bifida, Vitium cordis				+							
128 Hasenscharte, Wolfsrachen				+							
129 Rachischisis				+							
130 Spina bifida			+	+							
131 Hasenscharte, Wolfsrachen				+						+	
132 Polydaktylie				+						+	
133 Hydrocephalus				+						+	
134 Spina bifida							+				
135 Anencephalus			+				+				
136 Meningocele				+			+				
137 Cheilo-gnatho-palatoschisis				+			+				
138 Hydrocephalus							+				
139 Spina bifida			+				+				
140 multiple Mißbildungen							+				
141 Klumpfuß			+				+				
142 Anencephalus					+		+				
143 Mongolismus							+			+	
144 Mongolismus				+			+				
145 Hydrocephalus			+				+				
146 Hydrocephalus							+				
147 Spina bifida							+				
148 Hydrocephalus				+			+		+		

149 Polydaktylie
 150 Hasenscharte, Wolfsrachen
 151 Anencephalus
 152 Anencephalus
 153 Mongolismus
 154 Mongolismus
 155 Mongolismus
 156 Mongolismus
 157 Mongolismus
 158 Mongolismus
 159 Mongolismus
 160 Mongolismus
 161 Mongolismus
 162 Mongolismus
 163 Mongolismus, Spina bifida
 164 Mongolismus
 165 Mongolismus
 166 Mongolismus, Hydrocephalus
 167 Ostogenesis imperfekta
 168 Anencephalus
 169 Pseudohermaphroditismus
 170 Anencephalus
 171 Polydaktylie
 172 Klumpfuß
 173 Mongolismus
 174 Klumpfuß
 175 Hasenscharte, Wolfsrachen
 176 Hasenscharte
 177 Spina bifida
 178 Polydaktylie
 179 Polydaktylie
 180 Polydaktylie, Syndaktylie
 181 Wolfsrachen, Hasenscharte
 182 multiple Mißbildung
 183 multiple Mißbildung
 184 Brust-und Bauchspalte

Blutungen, Unfälle,
 Operationen

Placentaanomalien

Zyklusstörungen

Abortus in der Anamnese

Konzeption kurz nach
 Abortus od. Geburt

Zwillinge

Anämien, Sauerstoffmangel

Pieber, Infekt, Rh-Unver-
 traglichkeit

Strahlenschaden

Alter über 39 Jahre

erbliche Genese

insgesamt 37	35	47	72	18	11	12	23	5	35	22
--------------	----	----	----	----	----	----	----	---	----	----

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s .

- A r e s i n , N. u. S o m m e r , K. H. :
Zbl. Gynäk. 72, 1329 (1950)
- B e n n h o l d t - T h o m s e n :
Zschr. Kinderhk. 53, 427. (1932)
- B i c k e n b a c h , W. : Arch. Gynäk. 186, 370 (1955)
- B r e n n e r , M. : Geburtsh. u. Frauenhk. 1954, 150.
- B r i n s m a d e , A. B. : Beitr. path. Anat. 117, 140 (1957)
- B r i n s m a d e , A. B. u. R ü b s a a m e n , H. :
Beitr. path. Anat. 117, 154 (1957)
- B ü c h n e r , F. M a u r a t h , J. u. R e h n H. J. :
Klin. Wschr. 1946, 137.
- B ü c h n e r , F. : Klin. Wschr. 1948, 38.
- B ü c h n e r , F. : Med. Klin. 1952, 605.
- B ü c h n e r , F. : Münch. med. Wschr. 1955, 1673.
- B ü c h n e r , F. : Klin. Wschr. 1956, 777.
- B ü c h n e r , F. : Dtsch. med. Wschr. 1956, 1341.
- B u s c e m i , C. : Giorn. Ostetr. 19, 205 (1955)
- C u r l e y , F. J. u. P r i n d l e , R. A. :
zit. bei Büchner: Med. Klin. 1952, 605.
- D e g e n h a r d t , K. H. : Z. Naturforsch. 9, 530 (1954)
- D ü r r , F. : Inaug. Diss. Tübingen 1955.
- E i c h m a n n , E. u. G e s e n i u s , H. :
Arch. Gynäk. 181, 168 (1952)
- E r n s t , S. : Zbl. Gynäk. 73, 401 (1951)
- G e y e r , H. : Zur Ätiologie der mongoloiden Idiotie,
Georg Thieme Verlag, Leipzig 1939.
- G r e b e , H. : Geburtsh. u. Frauenhk. 1952, 333.

- Grebe, H. u. Windorfer, A. :
Dtsch. med. Wschr. 1953, 149.
- Greenhill, I.P. : Am. J. Obstetr. Gynec. 37, 624 (1939)
- Gregg, N.M. : zit. bei Bickenbach: Gynäk. Arch. 186, 370, (1955)
- Hallervorden, J. :
zit. bei Idelberger: Med. Klin. 1958, 859.
- Hegnauer, H. : Geburtsh. u. Frauenhk. 1951, 777.
- Hicks, S.P. u. Mitarbeiter :
Amer. J. Roentgenol. 69, 272 (1953), ref. Ber. Path. 18, 234 (1953)
- Hilaire, St. G. : zit. bei Idelberger: Med. Klin. 1958, 859.
- Hohlbein, R. : Dtsch. Gesundheitswesen 1952, 281.
- Ingalls, Th. Curley, F.J and Prindle, R.A. :
New Engl. J. Med. 247, 758 (1952)
- Ingalls, Th. Babott, J. and Philbrook, R. :
Amer. J. Obstetr. Gynaec. 74, 572 (1957)
- Jørgensen, G. : Zbl. Gynäk. 75, 974 (1953)
- Kampmeier, O.F. : zit. bei Ernst: Zbl. Gynäk. 73, 401 (1951)
- Keilmann, A. : zit. bei Rübsaamen und Leder: Beitr. path. Anat. 115, 348 (1955)
- Klebanow, D. : Geburtsh. u. Frauenhk. 1948, 812.
- Klebanow, D. : Dtsch. med. Wschr. 1949, 606.
- Klebanow, D. : Geburtsh. u. Frauenhk. 1949, 420.
- Klebanow, D. u. Hegnauer, H. :
Med. Klin. 1950, 1198.
- Klebanow, D. : Zbl. Gynäk. 73, 50 (1951)
- Knörr, K. : Internat. J. prophyl. Med. 1958, 47.
- Knörr, K. : Geburtsh. u. Frauenhk. 1958, 414.
- Krone, H.A. : Süddtsch. Hebammenztg. 1958, 51.
- Krone, H.A. : Münch. med. Wschr. 1958, 1417.

- K r o n e, H.A. : Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 64, 126 (1959)
- L e g r a n d d u S a u l l e :
zit. bei Ernst: Zbl. Gynäk. 73, 401 (1951)
- L e h m a n n, F.E. : Handb. allgem. Path. Bd. VI/1, Springer Verlag Berlin 1955.
- L e i s t e n, I. : Inaug. Diss. Berlin 1955.
- M a a ß, F. : Zbl. Gynäk. 73, 1755 (1951)
- M a l l, F.P. : J. Morph. 19, 1 (1908)
- M a r t i n, K.F. : Inaug. Diss. München 1949.
- N a u j o k s, H. : Beitr. path. Anat. 113, 221 (1953)
- O l i m, Ch.B. u. T u r n e r, H.B. : J.Am.Med. Assoc. 149, 932 (1952)
zit. bei Krone: Münch. med. Wschr. 1958, 1417.
- R e t t, A. : Wien. klin. Wschr. 1958, 37.
- R ü b s a a m e n, H. : Beitr. path. Anat. 112, 336 (1952)
- R ü b s a a m e n, H. u. L e d e r, O. :
Beitr. path. Anat. 115, 348 (1955)
- R ü b s a a m e n, H. : Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 23, 288, (1957)
- R ü b s a a m e n, H. : Verh. dtsch. Ges. Path. 41, 257 (1958)
- R u s s e l : zit. bei Idelberger: Med. Klin. 1958, 859.
- S c h e l l o n g, G. : Beitr. path. Anat. 114, 212 (1954)
- S c h r ö d e r, H. : Zschr. Ges. Neurol. u. Psych. 163, 390 (1938)
- S t i e v e, H. : Zbl. Gynäk. 73, 637 (1951)
- S t o c k a r d, C.R. : zit. bei Büchner: Med. Klin. 1952, 605.
- S t r a ß m a n n : zit. bei Rübsaamen u. Leder: Beitr. path. Anat. 115, 348 (1955)
- U n g l a u b, I. : Zbl. Gynäk. 79, 873 (1957)
- v. V e r s c h u e r, O. : zit. bei Leisten: Inaug. Diss. Berlin 1955
- W a r k a n y, J. : zit. bei Krone: Münch. med. Wschr. 1958, 1417.

- Werthemann, A. Re in i g e r, M. u. T h e o l e n, H. :
Schweiz. Z. Path. 13, 756 (1950)
- W i e n e r, A.S. : N.Y. State J. Med. 47, 985 (1947),
zit. bei Krone: Münch. med. Wschr. 1958,
1417.
- W i n d o r f e r, A. : Med. Klin. 1953, 293.
- v. W i n k e l, F. : Atlas über die Mißbildungen von ekto-
pisch entwickelten Früchten und deren
Ursachen, Bergmann Wiesbaden 1902.
- W o l f, : zit. bei Leisten: Inaug. Diss. Berlin
1955.

L e b e n s l a u f .

Am 22.2.32 wurde ich, Hansjörg Baur, als Zweiter von fünf Söhnen in Memmingen geboren. Meine Eltern sind der Fabrikant Ludwig Baur und dessen Ehefrau Friederike, geborene Ehrhart.

Mit sechs Jahren besuchte ich vier Klassen der hiesigen Volksschule und trat 1942 in die Oberschule in Memmingen über, die ich am 17.7.51 absolvierte. Anschließend studierte ich im München Medizin. Nach vier vorklinischen Semestern bestand ich am 23.10.53 das Physikum. Das Staatsexamen legte ich am 12.12.56 in München ab nach insgesamt zehn medizinischen Semestern.

Als Medizinalassistent arbeitete ich in München an der I. Universitätsfrauenklinik und am städt. Krankenhaus in Haunstetten. Danach war ich am städt. Krankenhaus in Memmingen als Medizinalassistent auf der internen Abteilung beschäftigt. Zur Zeit bin ich am selben Krankenhaus auf der chirurgischen Abteilung tätig.

Memmingen, den 11.5.60

Hansjörg Baur

